

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70, 31/48</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/59558</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1999 (25.11.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03278</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Mai 1999 (12.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 21 788.9 15. Mai 1998 (15.05.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ARTH, Christoph [DE/DE]; Leinenweberweg 21, D-40593 Düsseldorf (DE). KOLLMEYER-SEEGER, Andreas [DE/DE]; Her- mann-Köhl-Strasse 1, D-40764 Langenfeld (DE). RIM- PLER, Stephan [DE/DE]; Wilhelmine-Fliedner-Strasse 4, D-40723 Hilden (DE). WOLFF, Hans-Michael [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 2, D-40789 Monheim (DE).</p> <p>(74) Anwalt: SCHACHT, Dietrich, W.; Schwarz Pharma AG, Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM CONTAINING PERGOLIDE</p> <p>(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM (TTS) PERGOLID ENTHALTEND</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a transdermal therapeutic system for the transcutaneous administration of pergolide over several days and to a method for producing such a system without the use of solvents. The transdermal therapeutic system contains a pergolide-containing matrix mass in layer form which contains a (meth)acrylate copolymer containing ammonio groups or a mixture of a (meth)acrylate copolymer containing amino groups and a (meth)acrylate polymer containing carboxyl groups, between 10 and 50 weight % propylene glycol and up to 5 weight % pergolide.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Pergolid über mehrere Tage sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung ohne Verwendung von Lösungsmitteln. Das TTS enthält eine Pergolid-haltige Matrixmasse in Form einer Schicht, welche einen ammoniogruppenhaltigen (Meth)acrylatcopolymeren oder eine Mischung aus aminogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren und carboxylgruppenhaltigem (Meth)acrylatpolymeren, 10-50 Gew.-% Propylenglykol und bis zu 5 Gew.-% Pergolid enthält.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Transdermales Therapeutisches System (TTS) Pergolid enthaltend5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Pergolid über mehrere Tage sowie ein Verfahren zu
10 seiner Herstellung ohne Verwendung von Lösungsmitteln.

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Wirkstoffen ist oft unbefriedigend. Die hepatische Metabolisierung vieler Wirkstoffe kann bei der ersten Leberpassage zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen, toxischen Nebenprodukten und zur
15 Verminderung der Wirkung oder gar zum Wirkverlust führen. Gegenüber oraler Verabreichung besitzt die transdermale Gabe von Wirkstoffen verschiedene Vorteile. Die Wirkstoffzufuhr läßt sich über einen längeren Zeitraum besser steuern, wodurch hohe Blutspiegelschwankungen vermieden werden. Zudem kann die erforderliche therapeutisch wirksame Dosis meist deutlich verringert werden. Außerdem wird ein Pflaster vom
20 Patienten oft mehr bevorzugt als täglich einmal oder mehrfach einzunehmende Tabletten.

In der Vergangenheit wurde zur Überwindung der vorgenannten Nachteile der nicht-transdermalen Gabe von Wirkstoffen durch eine Vielzahl von Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS) mit unterschiedlichem Aufbau für verschiedene Wirkstoffe zur
25 Therapie unterschiedlicher Erkrankungen Rechnung getragen.

So beschreiben die nachfolgend genannten technischen Dokumente für eine breite Vielfalt systemisch oder lokal reagierender Wirkstoffe deren parenterale Verabreichung
30 entweder auf Basis dosis-kontrollierender oder allgemein freisetzender Systeme.

Beispielhaft sind dies: U.S.P.

3,598,122; 3,598,123; 3,731,683; 3,797,494; 4,031,894; 4,201,211; 4,286,592;
4,314,557; 4,379,454; 4,435,180; 4,559,222; 4,568,343; 4,573,995; 4,588,580;
4,645,502; 4,702,282; 4,788,062; 4,816,258; 4,849,226; 4,908,027; 4,943,435 und
35 5,004,610.

In den späten sechziger Jahren dieses Jahrhunderts war ursprünglich theoretisch angenommen worden, daß jeder Wirkstoff mit kurzer Halbwertszeit aber hoher Wirksamkeit und guter Hautdurchgängigkeit für eine sichere und effektive Verabreichung mittels eines TTS geeignet sei. Diese anfänglichen Erwartungen hinsichtlich der Möglichkeiten der transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen mittels TTS konnten jedoch nicht erfüllt werden. Dies findet seine Begründung hauptsächlich darin, daß die Haut von Natur aus mit einer unüberschaubaren Vielfalt von Eigenschaften ausgestattet ist, um ihre Funktion als intakte Barriere gegenüber dem Eindringen von nicht-körpereigenen Substanzen in den Körper aufrecht zu erhalten. (Siehe hierzu: Transdermal Drug Delivery: Problems and Possibilities, B.M. Knepp et al., CRC Critical Review and Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 4, Issue 1 (1987)).

Daher steht die transdermale Verabreichung nur für diejenigen wenigen Wirkstoffe zur Verfügung, die eine geeignete Kombination von vielen günstigen Charakteristika aufweisen. Für einen bestimmten Wirkstoff sind diese geforderten Charakteristika, die die sichere und effektive transdermale Verabreichung gewährleisten sollen, jedoch nicht vorhersagbar.

Die an einen für die transdermale Verabreichung geeigneten Wirkstoff zu stellenden Anforderungen sind:

- Hautdurchgängigkeit,
- keine Beeinträchtigung des Klebevermögens des Pflasters durch den Wirkstoff,
- Vermeidung von Hautirritationen,
- Vermeidung von allergischen Reaktionen,
- günstige pharmakokinetische Eigenschaften,
- günstige pharmakodynamische Eigenschaften,
- ein relativ weites therapeutisches Fenster,
- Metabolismuseigenschaften, die konsistent mit der therapeutischen Anwendung bei kontinuierlicher Gabe sind.

Unzweifelhaft ist die vorgenannte Liste der Anforderungen nicht erschöpfend. Damit ein Wirkstoff für die transdermale Verabreichung zur Verfügung stehen kann, ist die „richtige“ Kombination all dieser Anforderungen wünschenswert.

Das für die Wirkstoffe vorgenannte gilt in gleicher Weise für die den jeweiligen Wirkstoff enthaltende TTS-Zusammensetzung und deren konstruktiven Aufbau.

- 5 Üblicherweise handelt es sich bei den Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS) um Pflaster, die mit einer undurchlässigen Deckschicht, einer abziehbaren Schutzschicht und einer wirkstoffhaltigen Matrix oder einem wirkstoffhaltigen Reservoir mit semipermeabler Membran ausgestattet sind. Im ersten Fall werden sie als Matrixpflaster, im zweiten Fall als Membransystem bezeichnet.
- 10 Für die Deckschicht werden üblicherweise Polyester, Polypropylen, Polyethylen, Polyurethan etc. verwendet, die auch metallisiert oder pigmentiert sein können. Für die abziehbare Schutzschicht kommen u.a. Polyester, Polypropylen oder auch Papier mit Silikon- und/oder Polyethylenbeschichtung in Betracht.
- 15 Für die pharmazeutisch bzw. medizinisch üblichen wirkstoffhaltigen Matrices werden Stoffe auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Butylkautschuk, Styrol/Butadien-Copolymerisat oder Styrol/Isopren-Copolymerisat verwendet.
- 20 Die in Membransystemen verwendeten Membranen können mikroporös oder semipermeabel sein und werden üblicherweise auf Basis eines inerten Polymeren, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon gebildet.
- 25 Während die wirkstoffhaltigen Matrixzusammensetzungen selbstklebend sein können, ergeben sich aber auch in Abhängigkeit von eingesetztem Wirkstoff wirkstoffhaltige Matrices, die nicht selbstklebend sind, so daß als Folge hiervon das Pflaster oder TTS konstruktiv mit einem Overtape versehen werden muß.
- 30 Zur Sicherstellung der erforderlichen Fluxrate des Wirkstoffes sind häufig Hautpenetrationenhancer wie aliphatische, cycloaliphatische und/oder aromatisch-aliphatische Alkohole, jeweils ein- oder mehrwertig und jeweils mit bis zu 8 C-Atomen umfassend, ein Alkohol-/Wasser-Gemisch, ein gesättigter und/oder ungesättigter Fettalkohol mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, eine gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäure mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen und/oder deren Ester sowie Vitamine als Zusatz erforderlich.
- 35

Weiterhin werden häufig Stabilisatoren, wie Polyvinylpyrrolidon, α -Tocopherolsuccinat, Propylgallat, Methionin, Cystein und/oder Cystein-hydrochlorid, der wirkstoffhaltigen Matrix zugesetzt.

- 5 Wie die vorgenannte Aufstellung zeigt, sind zahlreiche TTS-Konstruktionen und hierfür verwendete Materialien bekannt. Allerdings sind viele interagierende Erfordernisse zu berücksichtigen, wenn ein Medikament in Form eines TTS einem medizinischen Bedürfnis genügen soll.
- 10 Die folgenden Problemstellungen sind bei der Entwicklung von wirkstoffhaltigen TTS zu berücksichtigen:
 1. Zum Erreichen therapeutisch notwendiger Penetrationsraten des Wirkstoffes durch die Haut ist meist eine hohe Wirkstoffbeladung der Polymermatrix erforderlich. Nach
15 Applikationsende im TTS verbleibender Wirkstoff wird therapeutisch ungenutzt mit dem Pflaster entsorgt. Dies ist jedoch, insbesondere bei hochwirksamen und teuren Wirkstoffen, aus Umweltschutz- und Kostengründen unerwünscht.
 2. Die wirkstoffbeladene und ggf. zusätzlich mit Hautpenetrationenhancern beladene
20 Polymermatrix ist bei längerer Lagerung physikalisch nicht stabil. Insbesondere kann eine Wirkstoffrekristallisation auftreten, die zu einer nicht kontrollierbaren Abnahme der Wirkstofffreisetzungskapazität des TTS führt.
 3. Eine hohe Beladung des polymeren Trägerstoffes mit Wirkstoff und/oder Hautpene-
25 trationenhancern erschwert bei selbstklebenden Polymerfilmen die Einstellung optimaler Hafteigenschaften des transdermalen Systems.
 4. Die Wirkstoffresorptionsrate sinkt bei Anwendungen über mehrere Tage in nicht ak-
zeptabler Weise ab, so daß zusätzliche Steuerschichten und/oder -komponenten
30 erforderlich sind.
 5. Werden wirkstoffbeladene Schichten aus organischen Lösungen hergestellt, tritt das Problem des Verbleibens von Lösemittelresten in der wirkstoffhaltigen Schicht nach dem Trocknungsprozeß auf. Zusätzlich besteht die Gefahr einer unerwünschten
35 Verdunstung von flüchtigen Hilfsstoffen während der Herstellung. Da aus Gründen der physikalischen Stabilität und Hautverträglichkeit des Systems in der Regel

vollständige Lösungsmittelfreiheit anzustreben ist, muß das Reservoir gegebenenfalls in mehreren Schichten aufgebaut werden. Dies wiederum führt zu einer Erhöhung der Herstellungskosten.

- 5 Die beschriebenen Probleme bedingen daher eine Vielzahl von Ausführungsformen Transdermaler Therapeutischer Systeme, die sich im Stand der Technik auf diesem Gebiet widerspiegeln.

Eine neuere Übersicht hierzu gibt beispielsweise U.S. P 5,662,926 (Wick et al., 1997).

- 10 Dieses Dokument beschreibt transdermale Systeme, die einen monolithischen, thermoplastischen Polymerfilm enthalten, in dem ein Wirkstoff, vorzugsweise Nikotin, homogen verteilt ist, sowie ein Verfahren zur lösungsmittelfreien Herstellung dieser wirkstoffhaltigen Schicht durch Mischen des wirksamen Bestandteils mit dem polymeren Trägermaterial in der Polymerschmelze bei Temperaturen von 170°C bis 200°C. Zur
15 Fixierung des wirkstoffhaltigen Matrixfilms auf der Haut dient ein zusätzlicher Kontaktkleberfilm, der auf die Wirkstoffmatrix aufgebracht wird und, falls erforderlich, zusätzlich ein flächengrößeres Pflaster, das auf der von der Haut abgewandten Matrixseite auf den wirkstoffhaltigen Polymerfilm aufgebracht wird.

- 20 Ähnliche Aufbauprinzipien für transdermale Systeme oder Wirkstoffpflaster sind auch in PCT/US96/09692 und DE 196 26 621 für Pergolid-haltige Pflasterzubereitungen beschrieben. Gemäß beiden Dokumenten kann die Hautpenetration von Pergolid aus den Polymermatrices durch spezielle Penetrationsenhancer erhöht werden. In PCT/US96/09692 werden die als Wirkstoffträger verwendeten Ethylen-Vinylacetat(EVA)-
25 Copolymere zur Einarbeitung von Pergolid in einem geeigneten organischen Lösungsmittel aufgelöst. In DE 196 26 621 wird Pergolid in die als Wirkstoffträger verwendeten Acrylatpolymere eingearbeitet, indem der Wirkstoff in einer Lösung der Polymere in organischen Lösungsmitteln dispergiert wird. Die Erzeugung von Filmen erfolgt jeweils anschließend durch Beschichten und Entfernung des organischen Lösungsmittels aus
30 der entsprechenden Polymer-/Wirkstoff-/Penetrationsenhancermischung.

Zur Behandlung des Morbus Parkinson sind gemäß PCT/US96/09692 Pergolid-Plasma Spiegel in der Größenordnung von 0,1-1 ng/ml anzustreben, entsprechend einer Freisetzungsrate von mindestens 100 µg/h vorzugsweise 150 µg/h.

In der Entwicklung von transdermalen Systemen sind Polymere auf Acrylsäureester und Methacrylsäureesterbasis von besonderem Interesse wegen ihres relativ guten Aufnahme- und Abgabevermögens für eine Vielzahl von Wirkstoffen. Um die Verwendung von Lösungsmitteln bei der Herstellung von Matrixsystemen auf Poly(meth)acrylatbasis zu vermeiden, ist in DE 4310012 ein dermales therapeutisches System beschrieben, in dem eine oder mehrere Schichten aus Mischungen von Poly(meth)acrylaten aufgebaut und aus der Schmelze hergestellt werden und die erste Mischungskomponente aus (Meth)acrylpolymeren besteht, die funktionelle Gruppen enthalten, die zweite Mischungskomponente das Fließverhalten reguliert und nur unerhebliche Mengen an funktionellen Gruppen enthält. Die zusammengesetzten Systeme mit Poly(meth)acrylaten mit funktionellen Gruppen sollen eine gesteuerte Abgabe des oder der Wirkstoffe an bzw. durch die Haut und eine einfache Art der Herstellung ermöglichen. Den Vorteilen in der Herstellung gegenüber lösungsmittelbasierten Verfahren stehen bei solchen Systemen jedoch erfahrungsgemäß eine Reihe von Nachteilen gegenüber, die bedingt sind durch:

1. Länger andauernde thermische Belastung aller TTS-Komponenten bei (1) der Herstellung der Polymerschmelze, (2) der homogenen Einarbeitung des oder der Wirkstoffe und/oder (3) der Beschichtung der heißen wirkstoffhaltigen Masse auf geeignete Trägermaterialien mit erhöhtem Risiko von Abbau- bzw. Zersetzungsreaktionen in der Polymerschmelze und/oder während der Lagerung der wirkstoffhaltigen Polymerfilme.
2. Schwierigkeiten in der Optimierung der Co-/Adhäsionsbalance der poly(meth)acrylathaltigen Schicht, da eine Vernetzung des Acrylatcopolymerisates mittels kovalenter Bindungen während der Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymermatrix in der Schmelze nicht möglich ist, verbunden mit Problemen, die durch einen kalten Fluß der Polymermasse bei Anwendung auf der Haut und/oder bei Lagerung auftreten können.
- Wie die vorgenannte Aufstellung zeigt, sind viele Pflasterkonstruktionen und hierfür verwendete Materialien bekannt. Gleichwohl besteht bis heute für viele in Transdermalen Therapeutischen Systemen verarbeitete Wirkstoffe ein großer Bedarf, TTS zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch geforderte Wirkstoffabgabe ermöglichen, ohne dabei konstruktiv aufwendig zu sein und in der Gesamtschau ihrer Bestandteile eine optimale Beziehung darstellen. Dies gilt auch für den Wirkstoff Pergolid, wenn er transcutan verabreicht werden soll.

Therapeutisch wird Pergolid allein oder in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt. Die transcutane Applikation von Pergolid mittels eines TTS ist wünschenswert, da unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes und der ersten Leberpassage Konzentrationsspitzen von Pergolid im Blut vermieden werden, die zum Auftreten unerwünschter Wirkungen wie Halluzinationen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, führen können. Durch Umgehung des „first-pass“-Metabolismus in der Leber kann gegenüber der peroralen Gabe die Bioverfügbarkeit von Pergolid erhöht werden, bzw. die Gesamtdosis reduziert werden, die zum Erreichen der therapeutisch gewünschten Wirkung erforderlich sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, die vorgenannten Nachteile der TTS mit Pergolid zu vermeiden und ein konstruktiv einfaches, hautverträgliches, über eine längere Lagerungs- und Applikationsdauer physikalisch und chemisch stabiles TTS zur transcutanen Verabreichung von Pergolid zur Verfügung zu stellen, das

- a) bei geringer Wirkstoffbeladung pro Flächeneinheit möglichst viel Wirkstoff an und durch die Haut freisetzt,
- b) nach Applikationsende den enthaltenen Wirkstoff möglichst vollständig an die Haut abgegeben hat,
- und
- c) lösemittelfrei ist.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird ein TTS und ein Verfahren zu seiner Herstellung ohne Verwendung von Lösemitteln zur Verfügung gestellt, dessen besondere Zusammensetzung überraschenderweise der vorgenannten Aufgabenstellung genügt. Es enthält eine Pergolid-haltige Matrixmasse in Form einer Schicht, wobei die Matrixmasse ein ammoniogruppenhaltiges (Meth)acrylatcopolymer oder eine Mischung aus aminogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren und carboxylgruppenhaltigem (Meth)acrylatpolymeren, 10 bis 50 Gew.-% Propylenglykol, bis zu 5,0 Gew.-% Pergolid oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz hiervon (berechnet als Base) enthält und dieses, mit Ausnahme seiner Freisetzungsfläche an der Applikationsstelle von einem größeren wirkstofffreien Pflaster zur Fixierung an der Haut umgeben ist.

Im Sinne der Erfindung werden die nachfolgend genannten Begriffe und/oder Worte, wie folgt, verstanden:

- 5 a) „lösemittelfrei“: zur Herstellung der Polymermatrices werden keine Lösungsmittel verwendet, die im Verlaufe des Herstellungsverfahrens wieder weitgehend entfernt werden, wie dieses im sogenannten „solvent based“-Verfahren geschieht.
- 10 b) „mehrere Tage“: die TTS können zur therapeutischen Anwendung von 1 bis zu 3 Tagen auf die Haut appliziert werden.
- c) „feste Lösung“: der pharmazeutische Wirkstoff liegt in der Pflastermatrix molekulardispers verteilt vor.

15

Aufgrund der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und des konstruktiven Aufbaus des TTS ist es überraschend, daß hohe Anteile an Propylenglykol in der Polymermatrix stabil inkorporiert werden können, ohne daß Propylenglykol bei Langzeitlagerung aus der Pflastermatrix ausblutet.

20

Nach einer bevorzugten Ausführungsform sind in der Polymermatrix 0,5 bis 2 Gew.-% Pergolid oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz hiervon (berechnet als Base) enthalten.

- 25 Pergolid kann im TTS als freie Base oder in Form eines seiner pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze wie z.B. Pergolid-hydrochlorid, -acetat oder -mesylat in der Polymermatrix enthalten sein. Bevorzugt ist in der Polymermatrix Pergolidmesylat enthalten.

- 30 Nach einer weiteren Ausführungsform enthält die Pergolid-haltige Matrixmasse einen oder mehrere lipophile Hautpenetrationsenhancer und/oder einen oder mehrere Weichmacher.

Geeignete Hautpenetrationenhancer sind beispielsweise gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, deren Ester mit ein- oder mehrwertigen aliphatischen Alkoholen oder gesättigten und/oder ungesättigten Fettalkohole mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen.

Bevorzugt ist in der Pergolid-haltigen Matrixmasse Propylenglykolmonolaurat als Hautpenetrationenhancer enthalten.

Geeignete Weichmacher sind beispielsweise Triester der Zitronensäure mit Alkanolen mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen, Triester von Glycerol mit Alkansäuren mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen, Diester der Phthalsäure mit Alkanolen mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen und Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere mit einer Molekularmasse zwischen 5.000 und 10.000.

Bevorzugt enthaltene Weichmacher sind Zitronensäuretributylester oder/und Zitronensäuretriethylester.

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung weist die Trägerfolie des TTS matrixseitig eine Metaldampf- oder Oxidbeschichtung auf.

Das erfindungsgemäße TTS kann nach dem nachfolgend erläuterten Verfahren hergestellt.

Eine beschichtungsfähige Pergolid-haltige Matrixmasse wird durch Schmelzextrusion erzeugt, wobei homogene, bis zu 150°C heiße Polymerschmelze, bestehend aus ammoniogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren oder einer Mischung aus aminogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren mit carboxylgruppenhaltigem (Meth)acrylatpolymeren, 10 bis 50 Gew.-% Propylenglykol, bis zu 5,0 Gew.-% Pergolid oder einem pharmazeutisch unbedenklichen Salz hiervon (berechnet als Pergolidbase) sowie gegebenenfalls einem oder mehreren Hautpenetrationenhancer/n und/oder einem oder mehreren Weichmacher/n kontinuierlich in einer Dicke von 0,02 - 0,4 mm auf einen Träger beschichtet wird, das erhaltene 2-Schichtlaminat mit einer Deckschicht versehen wird und hierauf ein größeres wirkstofffreies Pflaster zur Fixierung des TTS auf der Haut aufgebracht wird.

Der wesentliche Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens im Gegensatz zum sogenannten „batch-Verfahren“ besteht darin, daß die den Wirkstoff enthaltende Polymermatrix (I) ohne Verwendung von organischen Lösungsmitteln hergestellt wird, und (II) die Zubereitung der wirkstoffhaltigen Matrixmasse und ihre weitere Verarbeitung zu einer wirkstoffhaltigen Schicht in einem kontinuierlichen und kosteneinsparenden Arbeitsgang erfolgen: Prozeßzeiten lassen sich auf wenige Minuten verkürzen. Die Gefahr von Zersetzungsreaktionen in der wirkstoffhaltigen Polymerschmelze kann hierdurch insoweit ausgeschlossen werden.

10 Ferner werden durch die kontinuierliche Herstellung der Pergolid-haltigen Polymermasse Scaling-Up Probleme umgangen, d.h. bei Erhöhung der Ansatz- bzw. Chargengröße ist zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymerschmelze und des Laminates kein Wechsel auf größere Produktionsanlagen erforderlich, der üblicherweise mit zeit- und
15 kostenaufwendigen Installations-, Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten sowie ggf. auch Rezepturänderungen verbunden ist.

Der Aufbau der erfindungsgemäßen TTS ist in Zeichnung 1 dargestellt.

20 Es besteht aus einer wirkstoffhaltigen Polymermatrix (1), einer ablösbaren Schutzfolie (5), einer inneren Deckfolie(2) sowie einem Overtape, bestehend aus Trägerfolie (4) und Adhäsivfilm (3).

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert:

25

Beispiele 1 bis 4

Ein mit 2 Dosierern ausgerüsteter gleichsinnig laufender Doppelschneckenextruder wird kontinuierlich in zwei aufeinanderfolgenden Verfahrenszonen mit einer festen Komponente bzw. homogenen Feststoffmischung (Komponente A) sowie einer flüssigen Komponente B beschickt (zur Zusammensetzung der Komponenten A und B siehe Tabelle 1). Der Ansatz wird mit einem Gesamtdurchsatz von 1 kg/h bei einer Temperatur von 140°C schmelzextrudiert, wobei aus Dosierer 1 die Komponente A in das erste Verfahrensteil und aus Flüssigdosierer 2 die Komponente bzw. Lösung B in das zweite Verfahrensteil kontinuierlich zugewogen werden (Dosieraten siehe Tabelle 2). Nach dem Ver-
35

lassen des Extruders wird die erhaltene heiße Pergolid-haltige Polymerschmelze direkt auf eine ca. 100 µm dicke Polyesterfolie (= Schutzfolie (5)) so beschichtet, daß das Auftragsgewicht der Polymermasse ca. 50 g/m² beträgt. Das Zweischichtlaminat, bestehend aus Schutzfolie und Matrixmasse, wird nach Abkühlen mit einer ca. 20 µm dicken Polyesterfolie (= innere Deckfolie (2)) abgedeckt.

Aus dem erhaltenen bahnförmigen Dreischichtlaminat werden die Konturen 5 cm² großer Matrixstücke ausgestanzt, wobei die innere Deckfolie (2) und wirkstoffhaltige Polymermatrix (1), nicht aber die Schutzfolie (5) durchtrennt werden. Die entstehenden Zwischenstege werden abgittert. Auf das erhaltene bahnförmige Laminat mit formatgestanzten TTS-Matrices wird eine 2-schichtig aufgebaute, selbstklebende Overtapefolie, bestehend aus einem Haftkleberfilm (3) auf Basis eines vernetzten Acrylatcopolymeren und einer (äußeren) Trägerfolie (4) aus Polyurethan, aufkaschiert. Das resultierende Laminat wird zu 20 cm² großen Pflastern, bestehend aus den Komponenten (1), (2), (3), (4), (5) entsprechend Zeichnung 1 ausgestanzt.

Tabelle1: Herstellformel der Beispiele 1 bis 4

Bestandteil	Beispiel 1 Gew.-%	Beispiel 2 Gew.-%	Beispiel 3 Gew.-%	Beispiel 4 Gew.-%
Komponente A (fest)				
Pergolidmesilat	1,67	1,74	1,47	./.
Eudragit 4135 F ¹⁾	13,33	13,91	./.	13,56
Eudragit E 100 ²⁾	85,00	84,35	./.	86,44
Eudragit RS 100 ³⁾	./.	./.	98,53	./.
Komponente B (flüssig)				
Propylenglykol (PG)	100,00	94,12	100,00	./.
Propylenglykolmonolaurat	./.	5,88	./.	./.
2,5 % P.-Mesilatlösung in PG	./.	./.	./.	100,00

- 1) Copolymer aus Methacrylsäure, Methylacrylat und Methylmethacrylat; entspricht dem polymeren Bestandteil der wäßrigen Dispersion Eudragit 4110 D gemäß Technischem Merkblatt Präparat Eudragit 4110 D, 05/97, Fa. Röhm, Darmstadt, Deutschland
- 2) Copolymer aus Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern mit Ameisen- und Buttersäure; entspricht Normenblatt Eudragit 100, 01/96, Fa. Röhm, Darmstadt, Deutschland
- 3) Copolymer aus Acryl- und Methacrylsäureestern, entsprechend „Amino Methacrylate Copolymer“ Type B gemäß USP 23/NF 18

Tabelle 2: Herstellparameter (Dosierraten) zu den Beispielen 1 bis 4

	Dosierrate (g/h)			
	Bsp. 1	Bsp. 2	Bsp. 3	Bsp. 4
Feststoffdosierung (Komponente A)	600	575	680	1.180
Feststoffdosierung (Komponente B)	400	425	320	820

20

Fluxmessungen des Pergolid in vitro

- a) Fluxmessungen durch Mäusehaut
- Eine TTS-Matrix mit einer ausgestanzten Fläche von 2,5 cm² wird in einer horizontalen Diffusionszelle auf die Hornschichtseite der Bauch- und Rückenhaut haarloser Mäuse fixiert. Unmittelbar anschließend wird die Akzeptorkammer der

25

Zelle mit auf 32°C vortemperierter Phosphat-Pufferlösung pH 6,2 (Ph. Eur., pH 6,4 R; mit Phosphorsäure auf pH 6,2 eingestellt) luftblasenfrei befüllt und das Freisetzungsmedium auf $32 \pm 0,5$ °C thermostatisiert.

5 Zu den Probeentnahmen (nach 3; 6; 24; 30; 48; 54 und 72 Stunden) wird das Freisetzungsmedium gegen frisches, auf $32 \pm 0,5$ °C thermostatisiertes Medium ausgetauscht. ..

10 Der Gehalt an Pergolidmesilat im Freisetzungs- bzw. Akzeptormedium wird mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt. Stationäre Phase: Supelcosil LC-8-DB, 75 mm x 4,6 mm, 3 µm; 45°C; Säulentemperatur: 40°C; Eluent: 550 Volumenteile Wasser, 450 Volumenteile Methanol und 1,7 Volumenteile Dibutylamin, eingestellt auf pH 3,0 mit Phosphorsäure; Detektion: Fluoreszenz, Anregungswellenlänge = 280 nm, Emissionswellenlänge = 346 nm; Flußrate: 1,5 ml/min.; Injektionsvolumen: 25 µl.

b) Fluxmessungen durch Humanhaut

20 Verwendet wurde eine max. 8 Wochen bei -18°C gelagerte Hautprobe aus dem Bauchbereich einer Frau. Die Präparation der für die Fluxmessungen eingesetzten Hautstücke erfolgte durch Abtrennung der Dermis mittels Hitze-Separation (Klingman & Christopher, 88, Arch. Dermatol. 702 (1963)) in 60°C warmem Wasser, die erhaltene epidermale Membran wurde auf Filterpapier bei -18°C über max. 1 Woche aufbewahrt und vor Durchführung der Messung über Nacht aufgetaut.

25 Die TTS-Matrix wurde in einer modifizierten Franz-Zelle mit einer Freisetzungs- bzw. Diffusionsfläche von 1 cm² auf die Hornschichtseite der exzidierten Hautpräparation fixiert. Unmittelbar anschließend wurde Akzeptorkammer der Zelle (2,3 cm³ Volumen) mit Phosphat-Pufferlösung pH 6,2 (Ph. Eur., pH 6,4 R; mit Phosphorsäure auf pH 6,2 eingestellt) luftblasenfrei befüllt und das Freisetzungsmedium auf $37 \pm 0,5$ °C thermostatisiert (entsprechend einer Hautoberflächentemperatur in der verwendeten Diffusionszelle von 32°C).

Zu den Probeentnahmezeiten (nach 3; 6; 9; 12; 24; 36; 48 Stunden) wurde das Freisetzungsmedium gegen frisches, vortemperiertes Medium ausgetauscht.

5 Der Gehalt an Pergolidmesilat in dem Freisetzungs- bzw. Akzeptormedium wird mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt. Stationäre Phase: Supelcosil LC-8-DB, 150 mm x 4,3 mm, 3µm; 45°C; Säulentemperatur: 40°C; Eluent: 55 Volumenteile Wasser, 45 Volumenteile Methanol und 1,7 Volumenteile Dibutylamin, eingestellt auf pH 3,0 mit Phosphorsäure; Detektion UV bei 280 nm; Flußrate: 1,0 ml/min.; Injektionsvo-
10 lumen: 20 µl.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an Prüfmustern gemäß den Beispielen 1 bis 3 sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Tabelle 4 enthält eine Übersicht der Fluxraten von aus dem Stand der Technik bekannten Polymermatrixsystemen bzw. Lösungen gemäß
15 PCT/US96/09692, welche einen Massenanteil an Pergolid von 5 - 10 Gew.-% bzw. 2 und 5 Gew.-% aufweisen.

Ein Vergleich der Fluxraten zeigt, daß das erfindungsgemäße TTS trotz einer mit einem Massenanteil von weniger als 1 Gew.-% deutlich geringeren Wirkstoffbeladung als in
20 den Vergleichsbeispielen Pergolid in überraschend hohen Raten durch die Haut freisetzt. So weist die im erfindungsgemäßen TTS enthaltene Matrix entsprechend Beispiel 2, welche einen Wirkstoffanteil von nur 0,87 Gew.-% enthält, mit 2,4 µg/cm²/h sogar einen höheren Flux durch Humanhaut auf als sämtliche Matrixformulierungen von PCT/US96/09692, welche einen Pergolidanteil von bis zu 10 Gew.-% sowie hohe Anteile an
25 Hautpenetrationsenhancern enthalten. Dieses Ergebnis ist umso überraschender, als daß die Fluxmessung mit einem auf 32°C temperierten Akzeptormedium überdies bei einer um 3°C niedrigeren Temperatur als in PCT/US96/09692 durchgeführt wurde, also unter Bedingungen, welche für die Wirkstoffpenetration deutlich ungünstiger sind.

30 Darüber hinaus zeigt sich, daß die im erfindungsgemäßen TTS enthaltene Pergolidmenge im Untersuchungszeitraum von 2 Tagen praktisch quantitativ durch die Haut freigesetzt werden kann. Dies ist besonders vorteilhaft, da hierdurch nach Applikationsende im TTS verbleibende Restmengen des hochwirksamen und teuren Wirkstoffes vermieden werden können.

Tabelle 3: Pergolid-Fluxraten durch exzidierte Hautpräparationen (Beispiele 1-3)

Präparat	Pergolidmesilatgehalt der Matrix Gew.-% (mg/16cm ²)	Fluxrate (µg/cm ² /h)	Mittlere kumulative Fluxrate (µg/12cm ²)	
			Nach 24 h	Nach 48 h
Beispiel 1: Beispiel 2: n = 3	0,61 % (0,48 mg ± 10 %) 0,87 % (0,78 mg ± 10 %)	<u>Mäusehaut</u>		
		1,0	394 (82 %)*	454 (95 %)*
		1,8	687 (88 %)*	815 (ca. 100 %)*
Beispiel 1: Beispiel 2: n = 4	0,61 % (0,48 mg ± 10 %) 0,87 % (0,78 mg ± 10 %)	<u>Humanhaut</u>		
		1,0	258 (54 %)*	302 (63 %)*
		2,4	576 (74 %)*	682 (87%)*
Beispiel 3: n = 3	0,67 % (0,71 mg ± 10 %)	<u>Mäusehaut</u>		
		1,5	559 (79 %)*	609 (86%)*

5

*) = kumulativer Flux in Gew.-% bezogen auf den jeweils angegebenen Wirkstoffgehalt der Matrix

Tabelle 4: Pergolid-Fluxraten durch exzidierte Hautpräparationen (PCT/US96/09692)

Präparat	Pergolidmesilatgehalt von Matrix bzw. Donor Gew.-%	Fluxrate* $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$
(1) P.-mesilatlösung in H_2O	2	ca. 1,1
(2) P.-mesilatlösung in H_2O /Ethanol	5	ca. 2 - 4
(3) P.-mesilat in EVA-Polymermatrix	5 - 10	0,5 - 2,2

5

*) = Prüfungen an exzidiierter Humanhaut; 35 °C

Patentansprüche

- 5 1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Pergolid über mehrere Tage mit einer Fixierungshilfe für das TTS auf der Haut, dadurch gekennzeichnet, daß das TTS eine schichtförmige Pergolid-haltige Matrix-
masse enthält, die ein ammoniogruppenhaltiges (Meth)acrylatcopolymer oder eine
10 Mischung aus aminogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren und carboxyl-
gruppenhaltigem (Meth)acrylatpolymeren, 10 bis 50 Gew.-% Propylenglykol, bis zu
5,0 Gew.-% Pergolid oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz hiervon
(berechnet als Base) enthält und dieses, mit Ausnahme seiner Freisetzungsfläche
an der Applikationsstelle von einem größeren wirkstofffreien Pflaster zur Fixierung
an der Haut umgeben ist.
- 15 2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Matrix-
masse 0,5 bis 2 Gew.-% Pergolid oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz
hiervon (berechnet als Base) enthält.
- 20 3. TTS nach Ansprüchen 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Pergolid-haltige
Matrixmasse Pergolidmesylat enthält.
4. TTS nach Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Pergolid-haltige
Matrixmasse einen oder mehrere lipophile Hautpenetrationenhancer und/oder
25 einen oder mehrere Weichmacher enthält.
5. TTS nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Pergolid-haltige Matrix-
masse Propylenglykolmonolaurat als Hautpenetrationenhancer enthält.
- 30 6. TTS nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Pergolid-haltige Matrix-
masse Zitronensäuretriethylester oder/und Zitronensäuretributylester als Weich-
macher enthält.
- 35 7. TTS nach Ansprüchen 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerfolie matrix-
seitig eine Metaldampf- oder Oxidbeschichtung aufweist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Oxybutynin nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine homogene, bis zu 150°C heiße Polymerschmelze,
5 bestehend aus ammoniogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren oder einer Mischung aus aminogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren mit carboxylgruppenhaltigem (Meth)acrylatpolymeren, 10 bis 50 Gew.-% Propylenglykol, bis zu 5,0 Gew.-% Pergolid oder einem pharmazeutisch unbedenklichen Salz hiervon (berechnet als Pergolidbase) sowie gegebenenfalls einem oder mehreren Haut-
10 penetrationsenhancer/n und/oder einem oder mehreren Weichmacher/n kontinuierlich in einer Dicke von 0,02 - 0,4 mm auf einen Träger beschichtet, das erhaltene 2-Schichtlaminat mit einer Deckschicht versehen wird und hierauf ein größeres wirkstofffreies Pflaster zur Fixierung des TTS auf der Haut aufgebracht wird.

1/1

5

10

15

20

25

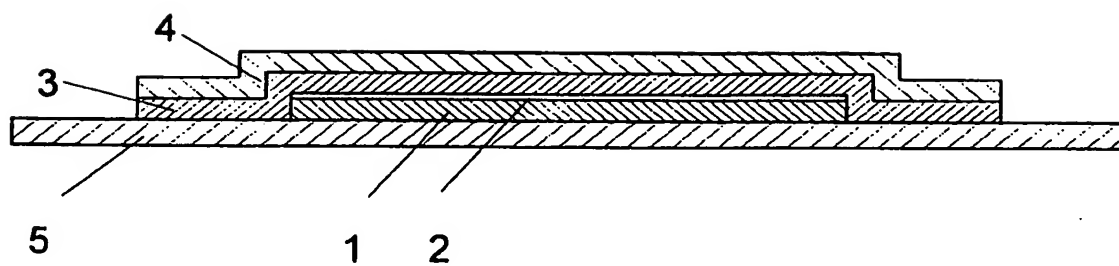


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/70 A61K31/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 26 621 A (HEXAL AG) 8 January 1998 (1998-01-08) cited in the application column 2, line 21-41 example 1 claims	1, 3, 8
A	WO 96 40139 A (ALZA CORP ; YUM SU II (US); NELSON MELINDA K (US); CAMPBELL PATRICI) 19 December 1996 (1996-12-19) cited in the application page 1, line 6-13 page 17, line 29 - page 19, line 15 examples 2,5 claims	1, 4
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 1999

Date of mailing of the international search report

02/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

La Gaetana, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03278

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 43 10 012 A (ROEHM GMBH) 29 September 1994 (1994-09-29) cited in the application column 2, line 16-67 examples 6-9 claims	1,6
P, A	WO 99 01116 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH ;ARTH CHRISTOPH (DE); WOLFF HANS MICHAEL) 14 January 1999 (1999-01-14) examples claims	1,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 99/03278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19626621 A	08-01-1998	AU 3692697 A WO 9800142 A EP 0910379 A	21-01-1998 08-01-1998 28-04-1999
WO 9640139 A	19-12-1996	AU 6476496 A CA 2221263 A DE 19681435 T EP 0831827 A GB 2316004 A, B	30-12-1996 19-12-1996 23-07-1998 01-04-1998 18-02-1998
DE 4310012 A	29-09-1994	EP 0617972 A HU 69378 A JP 6305953 A US 5730999 A	05-10-1994 28-09-1995 01-11-1994 24-03-1998
WO 9901116 A	14-01-1999	DE 19728517 A AU 8802198 A ZA 9805864 A	07-01-1999 25-01-1999 23-10-1998

PCT/EP 99/03278

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03278

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 43 10 012 A (ROEHM GMBH) 29. September 1994 (1994-09-29) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 16-67 Beispiele 6-9 Ansprüche	1,6
P,A	WO 99 01116 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH ;ARTH CHRISTOPH (DE); WOLFF HANS MICHAEL) 14. Januar 1999 (1999-01-14) Beispiele Ansprüche	1,7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP_99/03278

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19626621 A	08-01-1998	AU 3692697 A WO 9800142 A EP 0910379 A	21-01-1998 08-01-1998 28-04-1999
WO 9640139 A	19-12-1996	AU 6476496 A CA 2221263 A DE 19681435 T EP 0831827 A GB 2316004 A,B	30-12-1996 19-12-1996 23-07-1998 01-04-1998 18-02-1998
DE 4310012 A	29-09-1994	EP 0617972 A HU 69378 A JP 6305953 A US 5730999 A	05-10-1994 28-09-1995 01-11-1994 24-03-1998
WO 9901116 A	14-01-1999	DE 19728517 A AU 8802198 A ZA 9805864 A	07-01-1999 25-01-1999 23-10-1998